Aus der Abteilung für Phoniatrie und Audiologie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H. Breuninger
der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen

Veränderungen im Erregerspektrum bei entzündlichen Hals-, Nasen- und Ohrenerkrankungen seit 1967

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Hermann Robert Sohnius
aus Neukirchen Krs. Moers

1978

Aus der Abteilung für Phoniatrie und Audiologie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H. Breuninger
der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen

Veränderungen im Erregerspektrum bei entzündlichen Hals-, Nasen- und Ohrenerkrankungen seit 1967

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Hermann Robert Sohnius
aus Neukirchen Krs. Moers

1978

Dekan: Prof. Dr. H.-E. Hoffmeister
Berichterstatter: Prof. Dr. H. Breuninger

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Fotodruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	2
1. Geschichtlicher Rückblick auf den Beginn der Antibiotika-Ära	2
2. Keimwandel	3
3. Einteilung der Antibiotika	4
A)Baktericide Substanzen	
Penicilline	6
Cephalosporine	7
Kombination von Trimethoprim und Sulfamethoxacol	8
Aminoglykoside	9
B)Bakteriostatisch wirksame Substanzen	
Sulfonamide	9
Tetracycline	1o
Cloramphenicol	11
Erythromycin	12
Lincomycin	12
4. Resistenzentwicklung	13
II. Statistischer Teil	19
1. Erregerklassifizierung	19
2. Fallzahlen in den einzelnen Krankheitsgruppen	2o
3. Diskussion der Ergebnisse	31
III. Zusammenfassung	37
Literaturverzeichnis	4o

I. E I N L E I T U N G

Seit Einführung der Antibiotika in die Therapie haben die durch Mikroben verursachten Erkrankungen viel von ihrem Schrecken verloren. Die durch Pneumokokken verursachte Pneumonie hatte vor der Antibiotika-Ära eine Letalität von 4o%, heute von 2-3% (MÖSCHLIN). Auch die epidemische Meningitis hat unter der Anwendung hoher Penicillindosen eine günstigere Prognose, wenn auch die Letalität mit 1o% (OTTE) immer noch recht hoch erscheint. Als Komplikation war auch die Meningitis im Verlaufe entzündlicher Erkrankungen des Mittelohres gefürchtet. Mit der Einführung der Antibiotika konnte die Komplikationsrate auf ein Minimum herabgesetzt und der Verlauf dieser Erkrankungen deutlich gemildert werden.

1. Geschichtlicher Rückblick auf den Beginn der Antibiotika-Ära

Die antibiotische Ära wurde eröffnet mit der Entdeckung der Sulfonamide und des Penicillins. Die Sulfonamide wurden 1932 von DOMAGK als Substanzen erkannt, die das Wachstum der Bakterien hemmen können. 1935 wurden sie in die Therapie eingeführt. Das Penicillin wurde von A. FLEMING 1929 zufällig als antibakterielles Stoffwechselprodukt des Penicillium notatum entdeckt, als dieser Schimmelpilz in eine Kultur geraten war. 1939 wurde das Penicillin G von FLOREY rein dargestellt, ab 194o wurde es therapeutisch angewandt, was sich im Kriege durch die Reduzierung der Wundinfektionen als sehr bedeutungsvoll erwies.

Obwohl das reine Penicillin seit seiner Einführung durch das Auftreten von Resistenzen an Wirksamkeit verloren hat, ist es immer noch als Antibiotikum mit der geringsten Toxizität bei speziellen Indikationen - bei der Gonorrhoe, der Meningitis epidemica und der durch beta-hämolysierende Streptokokken verursachten

Angina tonsillaris - das Mittel der Wahl. Es wirkt vor allen Dingen gegen grampositive und gramnegative Kokken und gegen grampositive Stäbchen. Gramnegative Stäbchen waren zu Beginn der Penicillin-Ära fast bedeutungslos, sie galten lange Zeit lediglich als Kommensalen (DRIESSEN). Mit der Anwendung der Penicilline wurde eine Selektion zugunsten der gramnegativen Keime eingeleitet, so daß diese Mikroorganismen an Bedeutung gewannen und heute zu den sogenannten Problemkeimen zählen. Dazu gehören Pseudomonas aeruginosa seu pyocyaneus, Proteusbakterien, Klebsiellen und in jüngster Zeit Serratia marcescens.

2. Keimwandel

Es ist also mit der Einführung des Penicillins auch ein Wandel im Erregerspektrum aufgetreten, sei es durch Selektion, sei es durch das Auftreten von Resistenzen innerhalb von Bakterienstämmen, die zuvor auf das Antibiotikum empfindlich reagierten. Diese Tatsache machte die Entwicklung neuer Antibiotika erforderlich, die ebenfalls ein begrenztes Erregerspektrum ausfwiesen und ihrerseits durch Selektion erneut einen Keimwandel auslösten. So ist während der jetzt über 35 Jahre bestehenden Antibiotika-Ära eine ständige Fluktuation des Erregervorkommens innerhalb der einzelenen Krankheitsgruppen zu beobachten. Diese Tatsache ließ es nicht nur als sinnvoll, sondern gerade als lebensnotwendig erscheinen, in gewissen Zeitabständen über das Erregervorkommen in bestimmten Krankheitsgruppen statistische Untersuchungen anzustellen. Denn oft hat der Arzt bei vital bedrohten Patienten nicht mehr die Zeit, die Empfindlichkeitsprüfung der E rreger in einer Probe durch das Hygieneinstitut abzuwarten, deren Ergebnis frühestens nach 18 Stunden vorliegt. Ermuß sich dann für ein Antibiotikum entscheiden, das wirksam gegen die Erreger ist, die mit großer Wahrscheinlichkeit die zu behandelnde Erkrankung verursacht haben. Das kann er nur wissen, wenn er sich auf entsprechende Statistiken stützen kann, die besonders in Anbetracht der ständigen Neuent-

wicklung von Antibiotika immer wieder auf den neuesten Stand gebracht werden müssen.

Eine statistische Untersuchung über die Erregerhäufigkeit bei entzündlichen Hals-,Nasen- Und Ohrenerkrankungen an der HNO-Klinik in Tübingen wurde 1969 von POMMERENKE mitgeteilt. Es wurden 636 bakteriologische Befunde aus den Jahren 1965-67 ausgewertet. Es ist nun interessant zu untersuchen, ob sich in dem letzten Dezennium seit der damaligen Untersuchung ein Keimwandel vollzogen hat. Denn wegen der Zunahme der Infektionen mit gramnegativen Stäbchen, wie Pseudomonas aeruginosa und Proteusbakterien, wurden die Aminoglykoside, das Carbenicillin und die Cephalosporine verstärkt in die Antibiotikatherapie einbezogen und weiter entwickelt.

3.Einteilung der Antibiotika

Ursprünglich bezeichnete man Antibiotika als Substanzen, die durch Biosynthese gewonnen werden und die Eigenschaft haben, Bakterien in ihrem Wachstum zu beeinflussen. Das Penicillin wird beispielsweise aus dem Schimmelpiz Penicillium notatum gewonnen. Die anderen ebenfalls antimikrobiell wirkenden Substanzen, die synthetisch hergestellt werden, versuchte man von den Antibiotika zu unterscheiden, indem man sie als Chemotherapeutika bezeichnete. Nach KNOTHE ist diese Differenzierung heute überholt. Heute definiert man Chemotherapeutika schlechthin als"Substanzen, die Parasiten in ihrem Wachstum beeinflussen, ohne die Zellen des Wirtsorganismus zu schädigen"(KNOTHE). Ich meine, daß es besser ist, auch Chemotherapeutika unter dem Begriff "Antibiotika" zu subsumieren, da sonst die Gefahr einer Begriffsverwirrung mit den Zytostatika besteht, die auch als Chemotherapeutika bezeichnet werden. Gerade bei den zytostatisch wirkenden Chemotherapeutika gilt es als therapeutisches Ziel, die Zellen des Wirtorganismus zu schädigen, wenn auch im Idealfall die kranken Zellen

getroffen werden sollen. Ich bezeichne deshalb in meiner Arbeit alle antimikrobiell wirkenden Substanzen als Antibiotika.

Wir teilen die Substanzen, die das Wachstum von Mikroorganismen beeinflussen, nach ihrem Wirkungstyp ein, in bakterizid und bakteriostatisch wirkende Antibiotika. Dabei wird vorausgesetzt, daß diese Stoffe in therapeutischen Dosen eingesetzt werden. Denn auch die bakteriostatisch wirkenden Substanzen können in höherer Dosierung bakterizide Eigenschaften annehmen. Lincmycin beispielsweise wirkt in 8 - 32-facher Dosierung bakterizid. Bakterizidie ist allerdings nur an wachsenden Keimen zu beobachten, da bakterizide Substanzen in der Regel in die Zellwandsynthese eingreifen. Die Bakteriostatika greifen in die Proteinsynthese der Mikroorganismen ein und wirken nur an Bakterien, die sich in der Vermehrung befinden. Ruhende Keime werden nicht beeinflußt. Aus den verschiedenen Angriffpunkten der Antibiotika ergibt sich, daß man bakterizide mit bakteriostatischen Substanzen nicht kombinieren sollte, da sich die Wirkung gegenseitig aufhebt.

Folgende Liste zeigt im wesentlichen die Antibiotikapalette, über die wir verfügen. Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Es handelt sich dabei um jene Antibiotika, die vorzugsweise an der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik in Tübingen zur Anwendung kommen.

A) Bakterizid wirkende Antibiotika
   1. Penicilline
   a) Penicillin G und Oralpenicilline
   b) Ampicillin bzw. Amoxycillin
   c) penicillinasefeste Penicilline:
      Isooxacyl-Penicilline
   d) Carbenicillin

2. Cephalosporine
3. Kombination von Trimethoprim
   und Sulfamethoxacol
4. Aminoglykoside
a) Streptomycin
b) Neomycinsulfat
c) Gentamycin

B) Bakteriostatisch wirkende Substanzen

1. Sulfonamide
2. Tetracycline
3. Erythromycin
4. Lincomycin

ad A, 1 Penicilline

Zu den sogenannten natürlichen Penicillinen gehören das Penicillin G und das Penicillin V. Nach Isolierung des Grundkörpers 6-Aminopenicillansäure wurden halbsynthetisch durch Substitution von Säureresten die Oralpenicilline entwickelt, zum Beispiel das Acidocillin. Diese Penicilline umfassen im wesentlichen den grampositiven Erregerbereich und die gramnegativen Gono- und Meningokokken. Bei Dosierung von über 2o Mega/die kann das Wirkungsspektrum auch auf den gramnegativen Bereich weiter ausgedehnt werden (KNOTHE). Isooxacylpenicilline haben im wesentlichen das gleiche Wirkungsspektrum, ihr Laktamring kann jedoch nicht von Penicillinase gespalten werden. Sie werden deshalb vorzugsweise gegen penicillinasebildene Staphylokokken eingesetzt. Mit Ampicillin werden noch einige gramnegative Keime wie Hämophilus influenzae, Escherichia coli und Proteus bakterien erfaßt. Amoxycillin hat im Prinzip das gleiche Erregerspektrum, es unterscheidet sich nur durch die bessere Resorption aus dem Magne-Darm-Trakt. Das Carbenicillin ist indiziert bei Infektionen mit Pseudomonas

aeruginosa. Es wird in der Regel zur Verstärkung der Baktericidie mit Refobacin kombiniert.

Die Penicilline zeichnen sich durch den Vorzug aus, kaum toxisch zu sein. Als Nebenwirkungen sind häufig allergische Exantheme zu beobachten, etwa in 2-3% der Fälle, gelegentlich auch anaphylaktische Reaktionen wie Schock oder Bronchospasmen (o,oo15-o,oo4% nach KNOTHE).

ad A, 2 Cephalosporine

Die Cephalosporine wurden 1945 aus einem Schimmelpilz isoliert. Das chemische Grundgerüst wird von der 7-Aminocephalosporansäure gebildet, die wiederum strukturelle Ähnlichkeiten mit der 6-Aminopenicillansäure aufweist. Daraus lassen sich die Kreuzallergien mit den Penicillinen erklären, in ca 8% der Fälle von Penicillinüberempfindlichkeit. Die ersten therapeutisch angewandten Cephalosporine waren säurelabil und konnten deshalb nur parenteral appliziert werden. In den letzten 1o-12 Jahren wurden aber eine Reihe von säurestabilen Cephalosporinen entwickelt, die auch über den Magen-Darm-Trakt resorbiert werden, u.a. das Cephalexin und das Cefradin. In jüngster Zeit kamen Derivate hinzu, die widerstandsfähiger gegen ß-Laktamasen der gramnegativen Bakterien sein sollen. Hierzu gehört das bisher am besten untersuchte Cephoxitin-Natrium (FREITAG).

Das Wirkungsspektrum der Cephalosporine ist im wesentlichen gleich und umfaßt außer den Enterokokken alle grampositiven Keime und von den gramnegativen Keimen insbesondere Klebsiellen und Proteusbakterien. Bei den Proteusarten, die ß-Laktamase bilden, ist das Cephoxitin noch wirkungsvoll. Pseudomonas aeruginosa gehört nicht in das Wirkungsspektrum der Cephalosporine.

An Nebenwirkungen werden in 1-1,5% der Fälle (OTTEN) primäre Allergien, in ca 8% der Fälle die oben erwähnten

Parallelallergien zu den Penicillinen beobachtet. Eine bekannte Penicillinallergie stellt wegen des relativ seltenen Vorkommens einer Kreuzallergie keine Kontraindikation für die Anwendung von Cephalosporinen dar. Besondere Beachtung verdient die Nephrotoxizität, die dosisabhängig und besonders ausgeprägt beim Cephaloridin ist.

ad A, 3 Kombination von Trimethoprim und Sulfamethoxacol

Trimethoprim wurde 1962 als Abkömmling des Pyrimethamin entdeckt. Es greift ähnlich wie die Sulfonamide in die Folsäuresytnese der Bakterien ein und besitzt deshalb für sich allein bakteriostatische Eigenschaften. Kombiniert mit einem Sulfonamid ist auf Grund des synergistischen Effektes Baktericidie zu beobachten. Trimethoprim wird im allgemeinen mit Sulfamethoxacol in einem Verhältnis von 1:5 kombiniert. Es hat sich gezeigt, daß Keime, die auf Sulfonamide resistent sind, trotzdem besser auf Trimethoprim reagieren, wenn es mit einem Sulfonamid kombiniert gegeben wird, als wenn es allein zur Anwendung kommt. In dieser Kombination hat sich demzufolge auch das Wirkungsspektrum für die Sulfonamide erweitert, die zuvor durch die schnelle Resistenzentwicklung aus der antimikrobiellen Therapie verdrängt worden waren.

Zum Wirkungsspektrum gehören die grampositiven Keime einschließlich der Enterokokken, Hämophilus influenzae, Escherichia coli, Klebsiellen und Proteusbakterien. Nicht erfaßt wird Pseudomonas aeruginosa. An Nebenwirkungen sind bei alleiniger Anwendung von Sulfonamiden Allergien in 5% der Fälle zu erwarten, Magen-Darm-Beschwerden (2-4%) und reversible Knochenmarksdepressionen (ca 1%)

ad A, 4 Aminoglykoside

Allen Aminoglykosiden ist gemeinsam, daß sie sich chemisch als Sulfate darstellen lassen und parenteral gegeben werden, da sie oral kaum resorbiert werden. Ferner ist als gemeinsame Eigenschaft die hohe Toxizität auf das Innenohr und die Nieren zu registrieren. Als erstes Aminoglykosid wurde 1944 das Streptomycin isoliert, das heute nach der Entwicklung von Aminoglykosiden mit breiterem Wirkungsspektrum nur einen engen Indikationsbereich hat. Hauptindikation ist die Behandlung der Tuberkulose in Kombination mit anderen Tuberkulostatika.

Als erstes bedeutendes Aminoglykosid der neuen Generation hat das Gentamycin Eingang in die Therapie gefunden. Es wurde 1963 isoliert. Besonders hervorzuheben ist seine Wirkung auf Pseudomonas Aeruginosa. Es wird häufig kombiniert mit Carbenillin, da bereits mit niedrigen Dosen Gentamycin der baktericide Effekt des Penicillinderivates erheblich gesteigert wird (PALMER/HÖFFLER). Dadurch können die toxischen Nebenwirkungen des Gentamycin weitgehend reduziert werden.

Resistenzen auf Gentamycin werden in den letzten Jahren häufiger beobachtet. Das 1967 isolierte Tobramycin wirkt stärker gegen Pseudomonas aeruginosa (KNOTHE), auch das Sisomycin - 1970 isoliert - hat eine stärkere Wirkung als Gentamycin (JOTZOFF). Die geringsten Resistenzen wurden beim Amikacin (1970 isoliert) ermittelt (JOTZOFF).

ad B, 1 Sulfonamide

Sulfonamide haben ein relativ breites Wirkungsspektrum,

sie wirken bakteriostatisch sowohl auf grampositive als auch auf gramnegative Keime, unabhängig davon, ob es sich um kurz-, mittel- oder langzeitsulfonamide handelt. Seit der sehr hohen Wirkungsintensität wurden sie von den zahlreichen Antibiotika weitgehend verdrängt. Hinzu kommt, daß sich schnell bei allen Keimen Resistenzen gegen Sulfonamide ausgebildet haben. Es können sich allerdings bei der Resistenzprüfung von Sulfonamiden auch falsch negative Resultate ergeben. Dies wird darauf zurückgeführt, daß die Ergebnisse stark abhängig sind von der Thymidinpeptidase und dem Vorhandensein von Sulfonamidantagonisten auf Bakterienmahlböden (SIMON/STILLE).

Wie bereits oben dargestellt, ist die Anwendung der Sulfonamide bedeutungsvoll in der Kombination mit Trimethoprim, da durch die Sequentialhemmung in der Folsäuresynthese ein bakterizider Effekt auftritt.

ad B, 2 Tetracycline

Tetracycline wurden als Produkte von Streptomycesarten isoliert und werden seit 25 Jahren therapeutisch angewandt. Nach KNOTHE haben sie ein einheitliches Wirkungsspektrum und unterscheiden sich lediglich hinsichtlich ihrer Pharmakokinetik, wonach sie sich in drei Gruppen einteilen lassen:

Gruppe I: Chlortetracyclin, Oxytetracyclin und Tetracyclin mit kurzer Halbwertszeit von 6-9 h und unvollständiger Resorption

Gruppe II: Demethylchlortetracyclin, Methacyclin mit einer Halbwertszeit von 12-14 h und ebenfalls unvollständiger Resorption

Gruppe III: Doxycyclin und Minocyclin mit guter Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt und einer Halbwertszeit von 17-2o h

Das Wirkungsspektrum umfaßt zahlreiche grampositive und gramnegative Keime außer Pseudomonas und Proteus. Staphylokokken verhalten sich weitgehend resistent gegenüber Tetracyclinderivaten, eine Ausnahme soll das Minocyclin darstellen (SIMON/STILLE). Neuere Untersuchungen ergaben, daß auch gewisse Unterschiede in der Wirksamkeit gegen Staphylokokkos aureus hämolyticus bei Doxycyclin verglichen mit dem Tetracyclin aus der Gruppe I bestehen (SCHNITZ/LASCHNER)! Die Untersuchungen zeigten, daß Staphylokokkenstämme, die auf Tetracyclin in vitro im Plättchentest eine nur geringe Hemmwirkung erkennen ließen, von Doxycyclin in ihrem Wachstum deutlich gehemmt wurden.

An Nebenwirkungen sind zu beachten die Allergien, Photodermatosen, Einlagerungen in das fetale und kindliche Skelettsystem und Zahnschäden bei Kindern durch Bildung schwer löslicher Chelate. Deshalb sollten Tetracycline bei Kindern nur unter strenger Indikationsstellung angewandt werden. Neuerdings wird auch von einem immunsuppressiven Effekt durch die Beeinträchtigung der Phagocytose berichtet (LOWELS, YOUNG, Symosium on Antibacterial Synergy in vivo and in vitro, Sils-Maria 11.1.-14.1.73). Die sogenannten Sekundärinfektionen nach Behandlung mit Tetracyclinen werden als Folge des unterdrückten Abwehrsystems angesehen.

Die Resistenzentwicklung der Keime auf Tetracycline ist innerhalb und außerhalb des Krankenhauses sehr unterschiedlich. Innerhalb des Krankenhauses ist die Resistenzquote sehr hoch, weshalb hier die Applikation gezielt erfolgen sollte.

ad B, 3 Chloramphenicol

Chloramphenicol wurde 1947 aus Streptomyces venecuelae

von EHRLICH isoliert, seit 1949 wird es voll synthetisch hergestellt. Es hat ein breites Wirkungsspektrum im grampositiven und gramnegativen Bereich. Über unterschiedliche Resistenzerscheinungen bei Staphylokokkos aureus, Escherichia coli, Klebsiellen und Proteus wird berichtet. Wegen der selten vorkommenden irreversiblen Depression der Erythropoese gibt es nur noch wenige Indikationen für die Anwendung von Chloramphenicol. Dazu gehören der Typhus abdominalis, die eitrige Meningitis durch Escherichia coli, Hämophilus influenzae und Proteus sowie andere schwere Infektionen, deren Erreger gegen die übrigen Antibiotika resistent sind.

ad B, 4 Erythromycin

Erythromycin ist der bedeutendste Vertreter der Makrolidantibiotika. Zu ihnen gehören auch das Oleandomycin und das Spiromycin, die aber weit weniger wirksam sind. Erythromycin wurde 1952 aus Streptomyces erythreus isoliert. Es wirkt überwiegend auf grampositive Keime bakteriostatisch. Seine Aktivität gegenüber Staphylokokkos aureus ist unterschiedlich. Es gilt als Antibiotikum der Wahl bei Infektionen, die durch penicillinresistente Erreger verursacht werden, und bei Patienten mit Penicillinallergie. Es zeichnet sich im übrigen durch seine geringe Toxizität aus. Nachteilig ist die schnelle Resistenzentwicklung der Keime unter der Therapie nach dem Streptomycintyp.

ad B, 5 Lincomycin

Lincomycin wurde 1963 isoliert. Es hat ein ähnliches Wirkungsspektrum wie die Makrolide, ist aber chemisch nicht verwandt mit ihnen. Wegen des möglichen Auftretens von pseudomembranösen Kolitiden ist eine strenge Indikationsstellung erforderlich. Es kommt in Frage bei penicillinresistenten Keimen und solchen, die unter der Therapie auf Erythromycin resistent geworden sind.

Der Vorteil von Lincomycin gegenüber Erythromycin besteht darin, daß die Gefahr einer Resistenzentwicklung unter der Therapie geringer ist.

Von dem Hygieneinstitut in Tübingen werden seit 1967 folgende Antibiotika getestet:
Chloramphenicol, Gentamycin, Tetracyclin, Cefalotin, Sulfonamid, Ampicillin, Penicillin G 5 I.E., Oxacillin, Lincomycin, Erythromycin, Oleandomycin, Polymyxin, Kanamycin, Penicillin G 5o I.E., Carbenicillin.

Seit 1975 entfällt das Streptomycin, wird Ampicillin durch Amxycillin ersetzt, Sulfonamid durch Trimethoprim und Sulfamethoxacol ersetzt, Penicillin G 5 I.E. und Penicillin G 5o I.E. ersetzt durch Penicillin G 1o 1.E.

Seit 1976 wird Penicillin G 1o I.E. nicht mehr bei gramnegativen Stäbchen getestet. Oleandomycin und Kanamycin entfallen. Zusätzlich in die Testung aufgenommen werden Tobramycin, Sisomycin und Amikacin.

4. Resistenzentwicklung

Seit Antibiotika Eingang gefunden haben in die Bekämpfung von Erkrankungen, die durch Bakterien verursacht werden, beobachtet man auch das Phänomen, daß bestimmte Keimarten a priori auf bestimmte Antibiotika nicht empfindlich reagieren, und daß Mikroorganismen, die in ihrem Wachstum durch Antibiotika gehemmt wurden, unter der Therapie oder nach mehrmaligen Kontakten mit demselben Antibiotikum gegen dieses Antibiotikum widerstandsfähig werden. Man bezeichnet diese Eigenschaft als Resistenz.

Zur Beurteilung der Empfindlichkeit von Bakterien werden die in vivo erreichbaren Konzentrationen des zu testenden Antibiotikums mit den in vitro getesteten Konzentrationen in Beziehung gesetzt. Die Dosis eines Antibiotikums,

die gerade in der Lage ist, das Wachstum einer Bakterienpopulation zu hemmen, bezeichnet man als minimale Hemmkonzentration (MHK). Übersteigt die MHK die therapeutisch erreichbare Konzentration im Serum oder Gewebe, so wird die Keimart als resistent eingestuft. Es handelt sich bei dem Begriff der Resistenz also nicht um einen absoluten Wert, sondern um eine relative Angabe. Im Idealfall wäre der erreichbare Wirkspiegel am Ort des Geschehens, an dem das Antibiotikum zur Wirkung kommen soll, als Vergleichsmaßstab heranzuziehen. Dies ist aber nicht in allen Fällen verifizierbar, weshalb man zur Beurteilung nach den Richtlinien der International Collaboration Study (ICS) von der mittleren Serumkonzentration zum Zeitpunkt tau/2, die von einem Antibiotikum in therapeutischen Dosen erreicht werden kann, ausgeht.

Wird nun bei der Empfindlichkeitsprüfung der Erreger als resistent gegen ein Antibiotikum eingestuft, ist damit nicht gesagt, daß das Antibiotikum auch therapeutisch unwirksam ist. Denn die Erfahrung zeigt, daß die therapeutische Anwendung dieser Antibiotika, deren MHK in vitro zu hoch war, trotzdem eine klinische Besserung des behandelten Krankheitsbildes herbeiführten. Dieses Phänomen findet seine Erklärung wahrscheinlich darin, daß die Serum- und Gewebekonzentrationen eines Antibiotikums oft große Unterschiede aufweisen. So konnte WISOCKI die überraschende Feststellung machen, daß Penicillin G, Ampicillin, Dicloxacillin und Lincomycin in bradytrophen Gewebearten besonders hohe Wirkspiegel aufwiesen. Die niedrigsten Konzentrationen wurden in gut durchblutetem Gewebe wie Haut und Muskulatur gefunden (Antibiotika Tissue Concentration, Determination and Significance, Sils-Maria, Engadin 7.1.-10.1.76)

Es werden drei verschiedene Resistenztypen unterschieden:
1. Die natürliche Resistenz
2. Die primäre Resistenz
3. Die sekundäre Resistenz

1 und 2 werden auch von manchen Autoren unter der primären Resistenz zusammengefaßt.

ad 1 Natürliche Resistenz

Es gibt kein Antibiotikum, das alle Keimarten erfassen kann. Die Keime also, die in ihrem Wachstum durch ein bestimmtes Antibiotikum nicht gehemmt werden und vorher mit diesem Antibiotikum keinen Kontakt hatten, bezeichnet man als natürlich resistent. So sind vom Wirkungsspektrum der Penicilline weitgehend die gramnegativen Keime ausgeschlossen, wenn man von der Normaldosierung ausgeht.

ad 2 Primäre Resistenz

In jeder Bakterienpopulation, die empfindlich auf ein bestimmtes Antibiotikum reagiert, gibt es Keime, die auf Grund ihrer schon vor dem Kontakt mit diesem Antibiotikum vorhandenen Widerstandsfähigkeit unter der antibiotischen Therapie überleben. Diese Keime sind primär resistent.

ad 3 Sekundäre Resistenz

Von sekundärer Resistenz spricht man bei Keimen, die ihre Unempfindlichkeit gegen ein Antibiotikum erst unter der Therapie oder nach mehrmaligen Kontakten mit dem Antibiotikum entwickeln. Nach OTTEN sind die Übergänge zwischen 2 und 3 fließend. Resistenzen beruhen auf Mutationen in den Bakteriengenen. Mutative Veränderungen findet man bei allen Bakterienpopulationen in einer ganz bestimmten Mutationsrate, der natürlichen Mutationsrate von $1:10^{6}$ bis $1:10^{13}$ Keimen. Diese Keime kommen erst dann zum Tragen, wenn durch den Selektionsdruck durch die Antibiotika die empfindlichen Keime abgetötet worden sind. Dann ist oft nicht mehr zu entscheiden, ob diese Keime ihre Genzusammensetzung erst unter der

Antibiotikatherapie geändert haben oder schon vorher mutative Varianten waren. Den resistenten Keimen steht nun zur Vermehrung das Milieu zur Verfügung, das sie sich zuvor mit den empfindlichen Keimen teilen mußten. Durch die Vermehrung dieser Keime kann eine Infektion in Gang gehalten werden oder ein Rezidiv mit der gleichen Keimart auftreten.

Bei der sekundären Resistenzentwicklung lassen sich zwei Typen unterscheiden: 1. Die rasche Resistenzentwicklung nach 2-4-maligem Kontakt mit einem Antibiotikum nach dem Streptomycintyp, die man auch one-step-mutation nennt. Resistenzbildungen dieser Art findet man vor allem beim Erythromycin, nach OTTEN auch beim Lincomycin. Nach SCHRÖR soll die Gefahr beim Lincomycin geringer sein als beim Erythromycin. Da diese Gefahr bei beiden Antibiotika vorhanden ist, sollten sie nur bei Keimen eingesetzt werden, die auf Penicillin und seine Derivate resistent reagieren. 2. Die langsame Resistenzentwicklung nach dem Penicillintyp, auftretend nach über 2o Kontakten mit dem Antibiotikum, auch multiple-step-mutation genannt. Resistenzen dieses Typs beobachtet man außer beim Penicillin auch bei den Cephalosporinen, beim Chloramphenicol, bei den Tetracyclinen und den Aminoglykosiden.

Die Anlagen zur Resistenzbildung sind übertragbar. Die Übertragung genetischen Materials geschieht auf drei Arten: 1. durch Transformation der DNS nach Bakteriolyse, 2. durch Transduktion von DNS-Bruchstücken nach Phagocytose, 3. durch Konjugation. Es kann auch mit der Konjugation von den Chromosomen unabhängiges genetisches Material auf andere Bakterien übertragen werden, durch sogenannte Episome. Die episomale Resistenzübertragung ist von großer Bedeutung bei den Mehrfachresistenzen. Vorwiegend bei gramnegativen Keimen findet man diese Art der Übertragung. So kann eine Bakterienpopulation gleichzeitig gegen mehrere Antibiotika resistent sein,

auch gegen Antibiotika, mit den die Bakterien zuvor noch keinen Kontakt gehabt haben. . Interessant ist in diesem Zusammenhang die Untersuchung von SMITH, der an 1943 isolierten Bakterienstämmen R-Faktoren gegen Streptomycin und Tetracyclin feststellte, bevor die Tetracycline überhaupt entwickelt waren.

Ebenfalls auf extrachromosomale Weise wird die Fähigkeit zur Penicillinasebildung bei den Staphylokokken übertragen. Diese außerhalb der Gene gelegenen Partikel werden Plasmide genannt. Es kann bei Bakterien, die Penicillinase bilden können, durch niedrige Antibiotikadosen infolge Enzyminduktion erst die Penicillinasebildung in Gang gesetzt werden. Dies gilt auch für die ß-Laktamase-Bildung der gramnegativen Bakterien, die den Laktamring der Cephalorsporine spalten können, und auch für die Acetylierung des Chloramphenicol. Hier zeigt es sich, wie wichtig es ist, daß Antibiotika nicht unterschwellig dosiert werden. Denn nur ausreichende Dosen sind in der Lage, auch jene Bakterien schnell genug abzutöten, die in der Lage sind, solche Enzyme zu produzieren, bevor erst die Enzymproduktion in Gang kommt.

Von Parallel- oder Kreuzresistenz spricht man, wenn eine Bakterienpopulation gegen mehrer Antibiotika aus einer Gruppe resistent ist. Die Resistenz kann einseitig oder wechselseitig in Erscheinung treten. Besonders interessant ist das Auftreten von Parallelresistenzen unter den Aminoglykosiden. Man nimmt an, daß die Information zur Resistenzbildung durch Plasmide übertragen wird. Von JOTZOFF wird Gentamycin in seiner antibakteriellen Aktivität mit drei neueren Aminoglykosiden verglichen, mit Tobramycin, Sisomycin und Amikacin. Nach seiner Untersuchung liegen die Resistenzraten von Escherichia coli, Klebsiellen, Proteus mirabilis, Pseudomonas, Enterokokken

indolpositive Proteusbakterien und Serratia marscescens zusammengenommen gegen Gentamycin bei 16,4%, gegen Tobramycin bei 16,1%, gegen Sisomycin bei 8,5% und gegen Amikacin bei 2,1%. Diese Aminoglykoside werden inaktiviert durch Enzyme, die von den resistenten Bakterien produziert werden. Die Information zur Synthese dieser Enzyme kann durch Plasmide auf andere Bakterien übertragen werden. Die Resistenzquoten liegen beim Gentamycin deshalb so hoch, weil es durch neun Enzyme auf dem Wege der Acetylierung, Phosphorylierung und Adenylierung inaktiviert wird. Gegen Sisomycin wurden sechs und gegen Tobramycin noch fünf Enzyme isoliert. Das Amikacin soll nur von einem Enzym angegriffen werden; damit ließe sich die niedrige Resistenzquote erklären. Nun ist das Amikacin auch das jüngste Aminoglykosid. Es wurde erst im Jahre 1972 isoliert. Die weitere Resistenzentwicklung bleibt abzuwarten. Denkbar ist, daß bei längerer therapeutischer Anwendung die Bakterien in die Lage versetzt werden, beispielsweise durch Enzyminduktion weitere Enzyme zu produzieren, die das Amikacin inaktivieren können.

II. S P E Z I E L L E R T E I L

1. Erregerklassifizierung

Im folgenden wird dargestellt, welche Erreger in den einzelnen Krankheitsgruppen isoliert wurden.

A Grampositive Kokken
- 1. Micrococcaceae: a) Staphylokokkos epidermidis (apathogen)
  b) Staphylokokkos aureus (Hämolysin und Koagulase positiv)
- 2. Pneumokokken: Diplococcus pneumoniae
- 3. ß-hämlysierende Streptokokken
- 4. nicht hämolysierende Streptokokken
- 5. anaerobe Streptokokken
- 6. Streptococcus faecalis (Enterococcus)

B Gramnegative Kokken: Neisseria catarrhalis

C Gramnegative Stäbchen
- 1. Pseudomonadaceae: Pseudomonas aeruginosa und andere Pseudomonasbakterien
- 2. Fusobakterien: Fusobakterium plaut-vincenti
- 3. Enterobacteriaceae: a) Escherichia coli
  b) Paracolibakterien
  c) Citrobacter
  d) Proteusbakterien
  e) Klebsiella pneumoniae und andere Klebsiellen
- 4. Achromobacteriaceae: Achromobacter (apathogen)
- 5. Brucellaceae: Hämophilus influenzae
- 6. Aerobacter
- 7. Enterobacter
- 8. Pasteurella multicoida

2. Fallzahlen in den einzelnen Krankheitsgruppen

Im folgenden werden die Erkrankungen aufgeführt, von denen Abstriche entnommen und untersucht wurden. Es Liegen aus dem Zeitraum 197o-78 von der Hals-,Nasen- und Ohrenklinik in Tübingen insgesamt 1122 bakteriologische Befunde vor. POMMERENKE hatte seiner 1969 erschienen Arbeit 636 Befunde aus dem Zeitraum 1965-67 zugrunde gelegt. Die Vergleichszahlen von 1969 werden bei den jeweiligen Erkrankungen in Klammern angegeben.

a) Otitis media chronica: 721 Fälle (159)
   Von diesen Fällen kommen auf die chronische Schleimhauteiterung 417, auf die chronische Knocheneiterung mit und ohne Cholesteatom 3o4 Befunde. in dieser Gruppe sind auch die Zustände nach hörverbessernden Operationen zusammengefaßt.
b) Entzündliche Nasennebenhöhlenerkrankungen: 112(1o4)
   Dazu gehören die Sinusitis frontalis und Sinusitis maxillaris.
c) Otitis media acuta: 1o1(76)
   Hierzu zählen die akute Mittelohrentzündung und die Mastoiditis.
d) Otitis externa: 96(18)
   mit Gehörgangsfurunkel, Gehörgangsekzem und -cholesteatom.
e) Entzündliche Tonsillenerkrankungen: 66 (56)
   Akute und chronische Tonsillitis und Peritonsillarabszeß
f) Eitrige Rhinitis: 11(24)
   Dazu wurde auch der Nasenseptumabszeß gerechnet.
e) Sonstige Abszeßformen: 15
   Mundbodenabszeß, Parotisabszeß und Halsabszeß. Dazu gibt es von Pommerenke keine Vergleichszahlen.

Von den übrigen Erkrankungen (infizierte Tumoren, Rhinitis atrophicans, cerebrale Komplikationen, TBC, Pharyngitis), die POMMERENKE in seiner Arbeit aufgeführt hat, wurden jetzt keine Abstrichuntersuchungen vorgenommen.

In den folgenden Tabellen wird eine Übersicht über die prozentuale Häufigkeit der einzelnen Erreger in den Krankheitsgruppen gegeben. Diese Zahlen werden mit POMMERENKES Angaben verglichen. Tabelle 1 - 9

Erreger % / Erkrankungen n = 1122	Pseudomonas aeruginosa	Pseudomonasbakterien	Staphylokokkus epidermidis	Staphylokokkus aureus Kt	Proteusbakterien	β-hämolysierende Streptokokken	nicht hämolysierende Streptokokken	Colibakterien	Klebsiellen	Hämophilus influenz	Enterokokken	Achromobacter	Pilze	Aerobacter	Citrobacter	Mikrokokkazeen	Paracoli	Pneumokokken	Pasteurella multicoide	Enterobacter	Neisserien	anaerobe Streptokokken	Plauth-Vincenti	Mischflora
Cholesteatom 304	20,1	4,9	6,6	20,1	22	1,6	0,3	29	0,66	<1	1,6	1	<1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1,48
Chronische Schleimhauteiterung 417	23,0	1,2	8,4	32	12,4	1,4	<1	2,6	1,2	1,2	<1	1,2	<1	<1	<1	<1	<1	-	-	-	-	-	-	-
Otitis externa 96	36,5	-	2,1	23	3,1	4,1	3,1	6,2	-	-	1	-	4,1	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	13,5
Otitis media acuta 101	17	-	10	24	2	13	6	3	<1	<1	1,4	1,4	-	-	-	1,4	-	-	-	-	-	<1	-	14
Tonsillenerkrankungen 66	-	-	-	13,4	1,5	3,8	21	3	6	-	-	-	7,5	1,5	-	-	-	-	-	-	-	-	1,5	-
Eitrige Rhinitis 11	-	-	-	63,6	-	18	9	-	-	-	1,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinusitiden 112	2,7	-	9,8	21	2,7	6,25	22,3	1,8	-	8,0	<1	<1	-	<1	-	<1	-	<1	<1	<1	<1	-	-	8,9
Verschiedene Abszesse 15	-	-	-	60	6,7	13,3	1,7	-	<1	1,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 2	Otitis media chronica n = 781		
Erregerhäufigkeit in Prozent	1970 – 1978	1965 – 1967	Zunahme / Abnahme
Proteusbakterien	16,5	20,6	- 4,1
Pseudomonas aeruginosa	21,8	14,1	+ 7,7
Pseudomonasgruppe	2,8	3,4	- 0,6
Staphylokokkus epidermidis	7,6	12,4	- 4,8
Staphylokokkus aureus K+	27	11,7	+15,3
Enterokokken	< 1	6,5	
Colibakterien	2,8	4,1	- 1,3
β-hämolysierende Streptokokken	1,5	3,4	- 1,9
aerobe Sporenbildner	–	3,4	
Paracoli	< 1	2,4	
Pilze	< 1	2,4	
nicht hämolysierende Streptokokken	< 1	1,0	
Mischflora	13,9	–	
Hämophilus	< 1		

Tabelle 3	Cholesteatom n = 304		
Erregerhäufigkeit i. Prozent	1970 – 1978	1965 – 1967	Zunahme / Abnahme
Proteusbakterien	22	20,6	+ 1,4
Pseudomonas aeruginosa	20,1	14,1	+ 6
Pseudomonasgruppe	4,9	3,4	+ 1,5
Staphylokokkos epidermidis	6,6	12,4	– 5,8
Staphylokokkos aureus K+	20,1	11,7	+ 8,4
Enterokokken	1,6	6,5	– 4,9
Colibakterien	2,9	4,1	– 1,2
β-hämolysierende Streptokokken	1,6	3,4	– 1,8
aerobe Sporenbildner		3,4	
Paracoli	< 1	2,4	
Pilze	< 1	1,7	
nicht hämolysierende Streptokokken	< 1	1,0	
Mischflora	16,8		
Hämophilus u. a.	< 1		

Tabelle 4	Chronische Schleimhauteiterung n = 417		
Erregerhäufigkeit i. Prozent	1970 - 1978	1965 - 1967	Zunahme / Abnahme
Proteusbakterien	12,5	20,6	-8,1
Pseudomonas aeruginosa	23	14,1	+8,9
Pseudomonasgruppe	1,2	3,4	-2,2
Staphylokokkus epidermidis	8,4	12,4	-4
Staphylokokkus aureus K+	31,9	11,7	20,2
Enterokokken	< 1	6,5	
Colibakterien	2,6	4,1	
β-hämolysierende Streptokokken	1,4	3,4	
aerobe Sporenbildner		3,4	
Paracoli	< 1	2,4	
Pilze	< 1	1,7	
nicht hämolysierende Streptokokken	< 1	1,0	
Mischflora	11,7		
Hämophilus u.a.	< 1		

Tabelle 5 Erregerhäufigkeit in Prozent	Otitis externa n = 96		
	1970 - 1978	1965 - 1967	Zunahme / Abnahme
Pseudomonas aeruginosa	36,5	27,6	+ 8,9
Pseudomonasgruppe		6,8	
β-hämolysierende Streptokokken	4,2		+ 4,2
nichthämolysierende Streptokokken			
Staphylokokkus aureus	23	20,7	+ 2,3
Staphylokokkus epidermidis	2,1	10,3	- 8,2
Proteus	3,1		+ 3,1
Enterokokken	1	13,8	- 12,8
Coli	6,2		+ 6,2
Pneumokokken			
Haemophilus influenza			
Klebsiellen			
Achromobacter			
Mischflora	13,5		13,8
u. a.	< 1		< 1

Tabelle 6	Otitis media acuta n = 101		
Erregerhäufigkeit in Prozent	1970 - 1978	1965 - 1967	Zunahme / Abnahme
Pseudomonas aeruginosa	17	2,6	+14,4
Pseudomonasgruppe			
β-hämolysierende Streptokokken	13	10,5	+2,5
nicht hämolysierende Streptokokken	6	8,8	-2,8
Staphylokokkus aureus	24	12,3	+11,7
Staphylokokkus epidermidis	10	23,7	-13,7
Proteus	<1	3,5	
Enterokokken		4,4	
Coli	<1	1,8	
Pneumokokken	5	13,2	-8,2
Haemophilus influenza	<1	3,5	
Klebsiellen			
Achromobacter			
Mischflora	13,8		
u. a.	<1		

Tabelle 7	Sinusitiden n = 112		
Erregerhäufigkeit i. Prozent	1970 - 1978	1965 - 1967	Zunahme / Abnahme
Pseudomonas aeruginosa	2,7	2,0	+ 0,7
Pseudomonasgruppe			
β-hämolysierende Streptokokken	6,3	2,0	+ 4,3
nicht-hämolysierende Streptokokken	22,3	21,9	+ 0,4
Staphylokokkus aureus	21	12,3	+ 8,7
Staphylokokkus epidermidis	9,8	18,5	- 8,7
Proteus	2,7	2,7	0
Enterokokken			
Coli	1,8	< 1	
Pneumokokken	8	12,3	- 4,3
Haemophilus influenza	8	8,9	- 0,9
Klebsiellen		2,7	- 2,7
Achromobacter	1,2		
Mischflora	8,9		
u.a.	< 1		

Tabelle 8	Tonsillenerkrankungen n = 66		
Erregerhäufigkeit i. Prozent	1970 - 1978	1965 - 1967	Zunahme / Abnahme
β-hämolysierende Streptokokken	36,4	27	+ 9,4
nicht hämolysierende Streptokokken	21,2	24,3	- 3,1
Pilze	7,6	10,8	-3,2
Staphylokokkus aureus	13,6	8,1	+5,5
Enterokokken	1,5	5,4	-3,9
Plaut - Vincenti	1,5	5,4	-3,9
Coli	3	5,4	-2,4
Paracoli		5,4	-5,4
Pneumokokken	3	4,1	-1,1
Staphylokokkus epidermidis		41	-4,1
Proteus	1,5		
Klebsiellen	4,5		
Haemophilus influenza			
u. a.	<1		

Tabelle 9	Eitrige Rhinitis n = 11		
Erregerhäufigkeit i. Prozent	1970 - 1978	1965 - 1967	Zunahme / Abnahme
β-hämolytische Streptokokken	18	8,5	+ 9,5
nicht hämolytische Streptokokken	9	14,9	+ 5,9
Pilze			
Staphylokokkus aureus	63,6	14,9	+ 48,7
Enterokokken			
Plaut-Vincenti			
Coli			
Paracoli			
Pneumokokken	9	6,4	+ 2,6
Staphylokokkus epidermidis			
Proteus			
Klebsiellen		6,4	
Hämophilus influenza		8,5	
u. a.			

3. Diskussion der Ergebnisse

Aus dem Zeitraum 1970-78 liegen fast doppelt so viele Fälle vor wie aus den Jahren 1965-67. Mit 721 Fällen nimmt die Otitis media chronica den größten Teil der Untersuchungen ein. Auch aus der Arbeit von POMMERENKE geht hervor, daß Abstriche am häufigsten von der Otitismedia chronica entnommen wurden. Vergleicht man nun die prozentuale Verteilung der Fallzahlen, ergibt sich, daß die Häufigkeit der bakteriologischen Abstrichuntersuchungen bei der Otitis media chronica mit 64% erheblich zugenommen hat gegenüber dem Anteil von 25% in POMMERENKES Mitteilung. Wenn man bei der Otitis media chronica differenziert zwischen chronischer Schleimhauteiterung und chronischer Knocheneiterung mit und ohne Cholesteatom, läßt sich für die chronische Schleimhauteiterung eine Häufigkeit von 37,2%, für die chronische Knocheneiterung ein Anteil von 27,1% bezogen auf die Gesamtzahl der vorliegenden Befunde ermitteln. Bei den entzündlichen Nasennebenhöhlenerkrankungen ergibt sich mit 1o% gegenüber 16% der Voruntersuchung eine relative Verminderung der Untersuchungsfrequenz. Ebenso verhält es sich bei der Otitis media acuta mit 9% gegenüber 12%. Bei der Otitis externa hat der relative Anteil der Abstrichuntersuchungen mit 8,4% gegenüber 2.8% deutlich zugenommen. Bei den entzündlichen Tonsillenerkrankungen ergibt sich ein Anteil von 5,9% gegenüber 8,8%, bei der eitrigen Rhinitis sind es 1% gegenüber 3,7% der untersuchten Fälle aller Krankheitsgruppen.

Betrachtet man nun die prozentuale Verteilung der Erreger innerhalb der einzelnen Krankheitsgruppen, so macht man die Feststellung, daß insgesamt eine deutliche Zunahme des Hämolysin und Koagulase positiven Staphylococcus aureus zu verzeichnen ist. Bei der Otitis media chronica beträgt der Anteil 27%; das entspricht einer Zunahme von 15,3% gegenüber dem Zeitraum 1965-67. Die Differen-

zierung der Otitis media chronica in chronische Knocheneiterung und chronische Schleimhauteiterung zeigt bei der chronischen Knocheneiterung einen Anteil von 2o,1%, bei der chronischen Schleimhauteiterung 31,9%. Damit ist erkannbar, daß die Zunahme von Staphylococcus aureus bei der Otitis media chronica sich in weitaus stärkerem Maße bei der chronischen Schleimhauteiterung niederschlägt. Nicht so deutlich ist die Tendenz bei der Otitis externa. Hier findet man in der Häufigkeit von Staphylococcus aureus lediglich eine Steigerung von 2,3%. Eindrucksvoller sind die Verhältnisse wieder bei der Otitis media acuta und bei den Sinusitiden. Bei der Otitis media acuta beträgt die Zunahme von Staphylococcus aureus 11,7%, bei den entzündlichen Nasennebenhöhlenerkrankungen noch 8,7% gegenüber dem Zeitraum der Voruntersuchung von Pommerenke. Selbst bei den entzündlichen Erkrankungen der Tonsillen hat das Vorkommen von Staphylococcus aureus um 5,5% zugenommen. Die Zunahme von 48,7% bei der eitrigen Rhinitis ist wegen der geringen Fallzahl nur wenig aussagekräftig, doch unterstreicht diese Zahl die allgemeine Tendenz in der Entwicklung des Erregerspektrums.

Erwartungsgemäß hat auch das Vorkommen von pseudomonas aeruginosa weiter zugenommen, bei der Otitis media chronica um 7,7%, wobei sich Cholesteatom und chronische Schleimhauteiterung nicht wesentlich unterscheiden. Bei der Otitis externa, Otitis media acuta, Sinusitis, bei den Tonsillenerkrankungen und bei der eitrigen Rhinitis wurden keine Bakterien aus der Pseudomonasgruppe gefunden.

Nun ist es interessant zu analysieren, auf Kosten welcher Bakterien die Zunahme insbesondere von Staphylococcus aureus erfolgt ist. Hierbei ist festzustellen, daß allgemein der Anteil von Staphylococcus epidermidis in den bakteriologischen Befunden abgenommen hat, bei der Otitis media chronica um 4,8%, bei der Otitis externa um 8,2%, bei der Otitis media acuta um 13,7%, bei den Sinusitiden um 8,7%, bei den entzündlichen Tonsillenerkrankungen

um 4,1%. Staphylococcus epidermidis ist Bestandteil der normalen Hautflora und ist nicht pathogen. Wird als Keim er aus einem Abstrich isoliert, muß man erkennen, daß es sich um eine Verunreinigung durch die Haut handelt. Die Tatsache, daß das Vorkommen von Staphylococcus epidermidis in den Abstrichuntersuchungen bei den entzündlichen Hals-, Nasen- und Ohrenerkrankungen eine deutlich fallende Tendenz zeigt, weist darauf hin, daß die Abstrichmethode verbessert wurde.

Aber auch bei den übrigen pathogenen Keimen zeigen sich zum Teil deutliche Verschiebungen. Die Otitis media chronica zeigt mit 4,1% die deutlichste Abnahme bei den Proteusbakterien. Auch hierbei ist interessant, zwischen Cholesteatom und chronischischer Schleimhauteiterung zu differenzieren; denn die Verminderung schlägt sich mit 8,1% vor allem bei der chronischen Schleimhauteiterung nieder. Bei der Otitis externa hat sich der Anteil der Enterokokken um 12,8% deutlich erniedrigt. Die Otitis media acuta zeigt eine Verminderung von Pneumokokken um 8,2%. Interessant ist auch die Häufigkeit von Hämophilus influenzae, worüber R.LINK schreibt, daß dieser Erreger bei Kleinkindern am häufigsten vorkomme. In der vorliegenden Untersuchung ist Hämophilus influenzae mit weniger als 1% vertreten, wobei man einschränkend bemerken muß, daß die Befunde in der vorliegenden Untersuchung nicht nach Kindern und Erwachsenen differenziert wurden. Beim Erwachsenen, schreibt LINK, kämen Pneumokokken als häufigste Erreger der Otitis media acuta in Frage. Auch diese Feststellung kann mit den vorliegenden Untersuchungsergebnissen nicht bestätigt werden. - Auch bei den entzündlichen Nasennebenhöhlenerkrankungen ist eine Abnahme der Pneumokokken um 4,3% zu verzeichnen, die bei den entzündlichen Tonsillenerkrankungen nicht mehr so deutlich ist.

Insgesamt läßt sich feststellen, daß innerhalb der entzündlichen Erkrankungen im Hals-, Nasen- und Ohrenbereich

das Vorkommen von Staphylococcus aureus deutlich zunimmt. Diese Tendenz in der Entwicklung des Erregerspektrums läßt sich zur Zeit nicht deuten. Die bisherige Erfahrung hätte erwarten lassen, daß sich das Erregerspektrum noch weiter in den gramnegativen Bereich verschiebt. Bei den chronischen Hals-,Nasen- und Ohrenerkrankungen wird diese Erwartung zum Teil auch bestätigt, wenn man die Zunahme von Pseudomonas aeruginosa bei der Otitis media chronica betrachtet. Die Angaben in der Literatur sind widersprüchlich. Nach KNOTHE haben bereits SMITH und Mitarbeiter 1948 mit ihren Untersuchungen festgestellt, daß unter der Behandlung mit Penicillin G es zu einer Reduktion grampositiver Keime kommt, zugunsten eines stärkeren Auftretens von gramnegativen Bakterien und Enterokokken. Einschränkend bemerkt KNOTHE, daß "Selektion und Vordringen resistenter Staphylokokken unter Tetracyclinen bereits 1952 von BARACH und Mitarbeitern beobachtet wurde." NAUMANN schreibt, daß weltweit ein Rückgang der Staphylokokken bei Wundinfektionen seit 1967 zu beobachten ist. ALEXANDER berichtet, daß die Häufigkeit von Staphylococcus aureus gleichbleibend ist, eine signifikante Zunahme ist bei Proteus, Pseudomonas aeruginosa und Staphylococcus albus zu verzeichnen.

Die Resistenz entwicklung der Staphylokokken auf Tetracycline wurde augenscheinlich unterbrochen durch die Tetracycline der Gruppe III, Doxycyclin und Minocyclin. Nach DIESSENreagierten 1974 noch 93% der Staphylokokken aus Bakterienkulturen, die aus Sputum, Harn, Rachenabstrichen und Eiter gezüchtet wurden, empfindlich auf Doxycyclin. HACKL undHEILMEYER berichten jedoch von Resistenzquoten um 4o%. Günstiger liegen die Zahlen bei LEGLER mit einer Resistenzhäufigkeit von 23%. KNOTHE differenzierte die Untersuchungsbefunde nach hospitalisierten und nichthospitalisierten Patienten und stellte dabei deutliche Unterschiede fest. Bei Hospitalisierten fand er eine Resistenzquote von 25-3o%, bei Nichthospitalisierten von 5%. Die Empfindlichkeit der Erreger bei Nichthospitalisierten bewegt sich demnach in

dem von DRIESSEN angegebenen Bereich von über 9o%.

In Tabelle 1o sind eigene Untersuchungsergebnisse dargestellt. Die Resistenzquote von 18,5% ist ungefähr der Mittelwert der von LEGLER und HEILMEYER angegebenen Zahlen und der Mitteilung von KNOTHE für nicht Hospitalisierte. Diese relativ günstige Zahl läßt wahrscheinlich damit sich erklären, daß die Befunde der vorliegenden Untersuchung überwiegend von Patienten stammen, die ambulant behandelt wurden. Denn die Resistenzprobleme sind bei hospitalisierten Patienten erfahrungsgemäß größer. Die vergleichsweise günstige Resistenzentwicklung der Staphylokokken auf Tetracyclin erklärt allerdings nicht die Zunahme der Häufigkeit des Erregers im Bereich der entzündlichen Hals-, Nasen- und Ohrenerkrankungen. Denn bei Betrachtung des Erregerspektrums hätte man eher eine Resistenzzunahme des Erregers auf Tetracyclin als Ursache für das häufigere Vorkommen des Erregers erwartet, zumal im Hals-,Nasen- und Ohrenbereich überwiegend Tetrycyclin als Breitspektrumantibiotikum angewandt wird. Die Anwendung von Penicillinen ist anscheinend deshalb zurückgegangen, da die Resistenzquoten auf Ampicillin und Penicillin G annähernd bei 5o% liegen. Augenscheinlich handelt es sich um penicillinasesbildende Keime und nicht um penicillintolerante Keime. Denn gegen penicillinaseresistent Penicilline weisen die Erreger eine fast 1oo%-ige Empfindlichkeit auf. Die hohe Empfindlichkeit von fast 1oo% auf Cephalosporine zeigt, daß die Penicillinase nicht in der Lage ist, den ß-Laktamring der Cephalosporine zu spalten.

Zusammenfassend kann man anhand der Empfindlichkeitsprüfung der Staphylokokken auf verschiedene Antibiotika feststellen, daß die Zunahme der Staphylokokken als Erreger von entzündlichen Hals-,Nasen- und Ohrenerkrankungen nicht auf eine ungünstige Resistenzentwicklung zurückzuführen ist. Man kann im Gegenteil bei der Empfindlichkeitsanalyse registrieren, daß Staphylococcus aureus auf eine ganze

Tabelle 10 Staphylokokkos aureus K+ n = 289	Absoluturerte			Angaben in Prozent		
	gut	mässig	resistent	gut	mässig	resistent
Streptomycin 195	152	20	23	78	10,3	10,4
Chloramphenicol 246	203	45	28	82,5	6,1	11,4
Gentamycin 286	280	4	2	98	1,4	0,7
Tetracyclin 248	178	24	46	71,8	9,7	18,5
Cephalosporin 288	285	1	2	99	< 1	< 1
Sulfonamide 190	6	11	173	3,2	5,8	91
TMS 111	74	18	19	67	16,2	17,1
Ampicillin 210	103	14	93	49	6,7	44,3
Penicillin G 275	124	35	116	45,1	12,7	42,2
Oxazillin (bzw. Isoxacy-Penicillin) 286	280	5	1	98	1,7	< 1
Liucomycin 230	225	1	4	98	< 1	1,7
Erythromycin 275	245	-	30	89,1	-	10,9
Nebacetin 27	27					

Anzahl von Antibiotika gut reagiert. Diese Entwicklung des Erregerspektrums muß man vorerst als Phänomen hinnehmen, das mit den vorliegenden Befunden und Darstellungen in der Literatur nicht hinreichend zu erklären ist.

III. Z U S A M M E N F A S S U N G

An der Hals-,Nasen- und Ohrenklinik in Tübingen wurden in der Zeit von 1970-78 in insgesamt 1122 Fällen bei entzündlichen Hals-, Nasen- und Ohrenerkrankungen Abstrichuntersuchungen vorgenommen. Die bakteriologischen Befunde wurden unter der Fragestellung ausgewertet, ob sich hinsichtlich des Erregerspektrums Veränderungen gegenüber einer Voruntersuchung im Jahre 1969 von POMMERENKE an der gleichen Klinik ergeben. Diese Frage war besonders deshalb interessant, da in den letzten zehn Jahren zahlreiche Antibiotika neu entwickelt und verstärkt in die Therapie aufgenommen wurden. Dies gilt insbesondere für die Aminoglykoside, Cephalosporine und das Carbenicillin.

Diese Untersuchung aber hat nicht nur akademische Bedeutung, sondern ist auch von großem praktischen Wert für den behandelnden Arzt. Gestützt auf statistische Untersuchungen über die Erregerhäufigkeit bei entzündlichen Erkrankungen kann der Arzt ermessen, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein bestimmter Keim als ursächlicher Erreger eines entzündlichen Geschehens in Frage kommt. Er wird danach das Antibiotikum auswählen, auf das der Erreger am besten reagiert, und mit der Therapie beginnen können, bevor ihm das Ergebnis einer Abstrichuntersuchung vorliegt. Diese Kenntnis von der Erregerhäufigkeit kann in lebensbedrohlichen Situation entscheidend sein, zum Beipiel im Hals-, Nasen- und Ohrenbereich bei der otogenen Meningitis auf dem Boden einer Otitis media acuta oder chronica. Darüberhinaus ist es auch wichtig, über das Resistenzverhalten der Erreger Bescheid zu wissen. Notwendig ist deshalb, von jeder Bakterienkultur auch die Empfindlichkeit der Erreger auf verschiedene Antibiotika zu testen. das Ergebnis der Resistenztestung bestätigt entweder die

Wahl des vorher angewandten Antibiotikums oder gibt Auskunft über ein besser wirkendes Alternativpräparat, woraufhin dann das Antibiotikum gewechselt werden kann.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigen, daß in den letzten zehn Jahren das Vorkommen von Staphylokokken weiter zugenommen hat. Schon POMKERENKE stellt 1969 in seiner Arbeit fest, daß die Häufigkeit von Staphylokokkeninfektionen zunimmt. Dieser Trend hat sich weiter fortgesetzt und führt dazu, daß in manchen Krankheitsgruppen die Staphylokokken an der ersten Stelle stehen. Dies trifft für die Otitis media chronica et acuta zu; bei den entzündlichen Nasennebenhöhlenerkrankungen wird der Staphylokokkus aureus fast so häufig gefunden wie der ß-hämolysierende Streptokokkus, selbst bei den entzündlichen Tonsillenerkrankungen ist eine deutliche Zunahme von Staphylokokkus aureus zu verzeichnen. Diese Tatsache sollte man sich in seinen therapeutischen Überlegungen zunutze machen, zumal wir über eine Reihe von Antibiotika verfügen, auf die Staphylokokkus aureus empfindlich reagiert. Besonders bei den chronischen Mittelohreiterungen wird man vorzugsweise auf ein penicillinasefestes Penicillin zurückgreifen, wenn man mit der Therapie beginnt, bevor das Ergebnis der Resistenztestung vorhanden ist. Besteht eine Penicillinallergie, wird man ein Makrolidantibiotikum auswählen, muß aber dann damit rechnen, daß sich unter der Therapie schnell Resistenzen ausbilden können. Mit diesen Antibiotika hat man Substanzen in der Hand, die relativ untoxisch sind. Ein Ausweichen auf Präparate mit höherer Toxizität - auf Tetracycline, Cephalosporine oder Aminoglykoside - wird erst notwendig sein, wenn die Empfindlichkeitsprüfung keine andere Wahl läßt oder nach begonnener Therapie ein anderer Keim identifiziert wurde, beispielsweise Pseudomonas aeruginosa, der am besten auf die Kombination eines Aminoglykosids mit Carbenicillin anspricht. Das häufige Vorkommen von Staphylokokkus aureus sowohl bei den akuten als auch bei den chronischen

Erkrankungen des Mittelohres läßt es berechtigt erscheinen, die Therapie mit einem Antibiotikum geringerer Toxizität zu beginnen, auch wenn dieses Antibiotikum ein engeres Wirkungsspektrum aufweist.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Alexander, M. etal. Erregerwandel der Infektionen seit 1958 MMW (197o) nr. 17, 525-28

2. Driessen, J.H. Retrospektive Untersuchungen zum Empfindlichkeitsspektrum von Antibiotika in den Jahren 1971-74 Med. Klin. (Sondernummer) 1977, 7-

3. Freitag, V. In-vitro-Aktivität von Cefoxitin-Natrium im Vergleich mit anderen Antibiotika und Trimethoprim-Sulfamethoxacol Med.Klin. 73 (1978) Nr. 12, 423-27

4. Heilmeyer,L. u. Otten, H. et al. Antibiotikafibel 1975

5. Jotzoff, M. Zur antibakteriellen Aktivität von Amikacin im Vergleich mit drei anderen Aminoglykosiden Med. Klin. 73 (1978) Nr. 24, 914-17

6. Knothe, H. Tabellarium der Chemotherapie 1976

7. Knothe, H. Chemotherapie verursacht Keimwandel MMW 118 (1976), 521-24

8. Link, R. Aktuelle konservative Therapie der akuten Otitis media HNO 2o Nr. 5 (1978), 18o

9. Möschlin Therapiefibel

1o. Naumann, P. Neue Entwicklungen auf dem Gebiet der Antibiotikatherapie Internist 16 (1975), 4o7-15

11. Otte, H.J. Leitfaden der Medizinischen Mikrobiologie

12. Palmer, W. und Höffler, D. Carbenicillin 1977

13. Pommerenke, O. Erregernachweis bei entzündlichen Erkrankungen im HNO-Bereich Dissertation 1969 Universität Tübingen

14. Schrör, K. "Antibiotika, ein Leitfaden für die Therapie in Praxis und Klinik" von Rudolf Frey 1974

15. Semewitz, E. Lackner, M. Vergleich der antibakteriellen Wirksamkeit von Doxycyclin und Tetracyclin Med. Klin. (Sondernummer) 1977, 12-16

16. Simon, C. Stille, W. Antibiotikatherapie in Klinik und Praxis 1973

L E B E N S L A U F

	Hermann Robert Sohnius
21.7.1946	geboren in Neukirchen/Krs. Moers
1953-57	Besuch der Grundschule danach Aufnahme in das humanistische Gymnasium Adolfinum in Moers
1964	Umzug nach Altenkirchen/Westerwald
8.2.1966	Abitur abgelegt am humanistischen Gymnasium in Eitorf an der Sieg
1966-67	zwölfmonatiger Grundwehrdienst
1967/68	ein Semester Studium der Psychologie in Gießen
1968	Beginn des Studiums der Medizin in Berlin an der Freien Universität
1.3.1974	Staatsexamen in Berlin
1.4.1975	Erteilung der Approbation als Arzt
1.4.1975- 3o.6.78	Assistenzarzt im Kreiskrankenhaus Tuttlingen auf den Abteilungen Innere Medizin, Chirurgie und Gynäkologie
1.7.-3o.9. 1978	dreimonatiger Restgrundwehrdienst
Okt. 1978	Niederlassung als prakt. Arzt in Fridingen an der Donau
seit 1973	verheiratet, drei Kinder

Fotodruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145